

УДК 541.49+546.662+543.429.23

**МАГНИТНО-РЕЛАКСАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ  
СОСТОЯНИЯ И РЕЦЕПТОРНЫХ СВОЙСТВ АССОЦИАТОВ  
Gd(III) С ДОДЕЦИЛЬНЫМИ ПРОИЗВОДНЫМИ  
СУЛЬФОНАТОКАЛИКС[n]АРЕНОВ**

*А.Б. Зиятдинова, Р.Р. Амиров, И.С. Антипин, С.Е. Соловьева*

**Аннотация**

Методом ядерной магнитной релаксации показано, что ионы гадолиния(III) образуют высокорелаксивные ассоциаты с сульфонатными каликс[n]аренами, имеющими додецильные заместители по нижнему ободу. В избытке каликсаренов ассоциаты самоагрегируют в водной среде за счет гидрофобных взаимодействий алкильных заместителей. Добавки мицеллообразующих неионных поверхностно-активных веществ (ПАВ) сохраняют высокие значения релаксивности протонов в широкой области pH вследствие формирования смешанных агрегатов ПАВ – каликсарен. Дополнительное укорочение времен спин-спиновой релаксации наблюдается при введении аммонийных субстратов (особенно содержащих триметиламмонийную группу) вследствие образования тройных комплексов Gd(III) – каликсарен – «гость».

**Ключевые слова:** гадолиний(III), каликс[n]арены, агрегация, растворы, ядерная магнитная релаксация, магнитно-резонансная томография.

---

**Введение**

Введение заместителей различной природы расширяет возможности каликсаренов, уже зарекомендовавших себя в качестве рецепторов положительно заряженных субстратов [1]. Сульфонатные производные каликсаренов благодаря хорошей растворимости в воде интенсивно изучаются в настоящее время, в том числе и с точки зрения применения в фармацевтических целях. Например, уже обнаружены и запатентованы некоторые производных каликсаренов, обладающих противоопухолевыми, антитромботическими свойствами [2]. Кроме того, наличие сульфогрупп позволяет каликсаренам достаточно сильно связывать ионы металлов. Если последние обладают парамагнитными свойствами, то подобные системы удобно изучать методом ЯМ-релаксации, позволяющим следить за микроокружением парамагнитного зонда даже в сильно опалесцирующих растворах и системах с осадками [3].

Интерес вызывают сульфonatoкаликсарены, имеющие гидрофобные алкильные заместители, способные встраиваться в ансамбли дифильных молекул или ионов, – мицеллы, везикулы, липосомы. Металлокомплексы с подобными лигандами особенно актуальны для разработки новых контрастных агентов (КА) в магнитно-резонансной томографии (МРТ), позволяющей неинвазивно исследовать внутреннюю структуру органов [4]. В настоящее время особенно важна разработка КА с заместителями, способными к сильным нековалентным взаи-

модействиям с биомолекулами (долгоживущих КА для кровеносной системы или нацеленных на определенные биомишени [5]). Наличие  $\pi$ -донорной полости позволяет каликсаренам включать положительно заряженные фрагменты белков и таким образом обеспечивать определенную селективность связывания.

### **1. Использование метода ЯМ-релаксации для изучения ассоциации катионов металлов с агрегатами дифильных анионов**

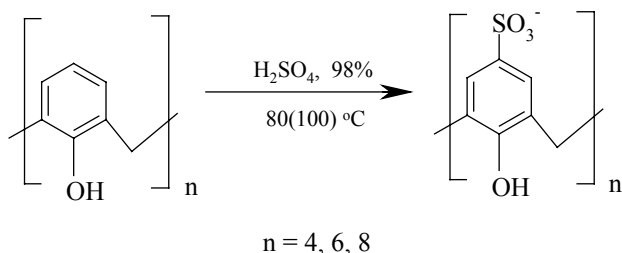
Из теории ядерной магнитной релаксации известно [3], что скорость релаксации протонов воды в присутствии парамагнитных ионов  $Gd^{3+}$  определяется, в том числе, и корреляционным временем ротации его комплекса,  $\tau_r$ . Таким образом, замедление вращения комплекса гадолиния при связывании с крупной молекулой (например, синтетическим полимером или белком) или частицей (в том числе агрегатом молекул или ионов) должно приводить к росту скорости протонной релаксации. Так, небольшой (на 30%) рост релаксивности был обнаружен в растворах додецилсульфата натрия, содержащих ионы гадолиния [6]. Нами было показано, что подобный эффект проявляется в растворах смешанных мицелл анионных и неионных ПАВ и везикул на основе смесей анионных и катионных ПАВ [7, 8]. Рост релаксивности в подобных случаях интерпретируется как проявление связывания парамагнитного зонда с поверхностью образующихся агрегатов. Выбор гадолиния(III) как зонда обусловлен его высоким зарядом, обеспечивающим прочное связывание с противоионами ПАВ на поверхности агрегатов. Кроме того, Gd(III) является одним из наиболее эффективных катализаторов релаксации протонов, что позволяет использовать достаточно низкие концентрации металла. Этим же объясняется широкое применение гадолиниевых комплексов в качестве контрастных агентов в МРТ [5].

Метод ядерной магнитной релаксации был также успешно использован нами для изучения возможности агрегирования дифильных макроциклических соединений, например, таких как каликсрезорцинарены. Так, различие в магнитно-резонансном поведении сульфонаторезорцинаренов с метильными и пентильными заместителями по нижнему ободу позволило установить, что последние способны к образованию агрегатов, связывающихся с ионами гадолиния [9, 10]. При этом подобные металл-модифицированные макроциклы не теряли способность к формированию комплексов «гость» – «хозяин» с катионными субстратами. Если последние содержали замещенную триметиламмонийную группу (катион тетраметиламмония, молекулы карнитина, холина), то измеренная скорость релаксации, отнесенная к концентрации гадолиния в растворе, составляла  $90\text{--}105\text{ мМ}^{-1}\cdot\text{с}^{-1}$  [10], что близко к теоретически предельным значениям релаксивности ( $100\text{--}120\text{ мМ}^{-1}\cdot\text{с}^{-1}$ ) молекулярных комплексов в воде [5]. Этот пример еще раз демонстрирует перспективность каликсареновых комплексов гадолиния как контрастных агентов для МРТ.

### **2. Реактивы и оборудование**

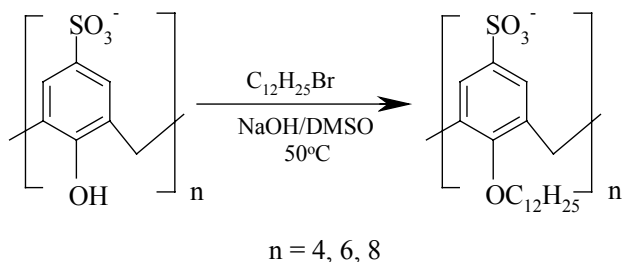
В настоящей работе в качестве объектов исследования был выбран ряд сульфонатных каликс[n]аренов (DC[n]) с привитыми додецильными заместите-

лями (DC[4], DC[6], DC[8]). Каликс[4]- и [6]арен-*n*-сульфоновые кислоты получали реакцией каликсарена с концентрированной (98%) серной кислотой.



Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при температуре 80 °С (для  $n = 4, 6$ ) или 100 °С (для  $n = 8$ ). Реакцию заканчивали при полной растворимости образца в минимальном количестве воды. Реакционную смесь охлаждали, осадок отфильтровывали, растворяли в метаноле, добавляли этилацетат и выделяли осадок. Последний промывали большим количеством воды и снова выделяли. Натриевые соли каликс[4,6]ареновых кислот получали обработкой их растворов хлоридом натрия.

Полученные сульфонатные каликс[ $n$ ]арены были проалкилированы бромистым додецилом в присутствии двадцатикратного мольного избытка гидроксида натрия в сухом диметилсульфоксиде при нагревании до 50 °С в течение 24 ч.



По охлаждении растворы разбавляли метанолом до осаждения продуктов. Далее растворенные в воде замещенные по нижнему ободу алкильными группами сульфонатные каликсарены выделяли обработкой этанолом.

Структура всех полученных соединений была охарактеризована комплексом физических методов: ЯМР-, ИК-, масс-спектрометрией Maldi TOF и данными элементного анализа.

Исследование состояния сульфонатных производных каликсаренов в воде вели методом ядерной магнитной релаксации с использованием ионов Gd(III) в качестве зондов. Времена протонной спин-спиновой релаксации ( $T_2$ , с) измеряли на релаксометре с рабочей частотой 15 МГц. «Парамагнитный» вклад в скорость релаксации ( $1/T_{2p}$ , с<sup>-1</sup>) определяли по формуле

$$\frac{1}{T_{2p}} = \frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_{2d}},$$

где  $1/T_{2d} = 0.4 \text{ с}^{-1}$  – так называемый «диамагнитный» вклад (скорость релаксации в отсутствие парамагнитных добавок).

Релаксивность ( $R_2$ ,  $\text{М}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ ) рассчитывали по формуле:

$$R_2 = \frac{1}{C_M T_{2p}},$$

где  $C_M$  – концентрация ионов Gd(III), М.

В работе использованы следующие реактивы: NaOH, NaCl, HCl, HNO<sub>3</sub>, NH<sub>4</sub>Cl, KCl, CH<sub>3</sub>NH<sub>3</sub>·HCl, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·HCl, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>N·HCl, (CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>N·HBr, гидрохлориды холина, карнитина, трис-(оксиметил)-аминометана (Трис), глицин марок «ч.д.а.» и «х.ч.». Гидрохлорид триэтаноламмония, дигидрохлориды этилендиаммония и *n*-фенилендиаммония квалификации «ч» перекристаллизовывали из воды. Поверхностно-активные вещества (оксиэтилированный додеканол, Brij-35, “MP Biomedicals”, и додецилсульфат натрия, SDS, “Acros organics”, 99% pur.) дополнительно не очищали.

### 3. Результаты и обсуждение

**3.1. Состояние сульфonatoкаликсаренов в воде.** Наличие четырех и более гидрофобных додецильных заместителей явилось причиной сравнительно низкой растворимости выбранных каликсаренов в воде. Добавление к их растворам больших количеств соли гадолиния приводило к помутнению и выпадению осадков. Во избежание этого во всех экспериментах поддерживали достаточно низкую концентрацию зонда, равную 0.1 мМ Gd<sup>3+</sup>. Для выявления состава и устойчивости ассоциатов была исследована зависимость релаксивности растворов от концентрации каликсаренов. Однако наблюдаемая сложная картина падения, а затем резкого роста скорости релаксации (рис. 1) не позволила напрямую количественно оценить прочность и состав ассоциатов.

Как видно из рис. 1, при малом содержании каликсаренов в растворе, т. е. в условиях избытка ионов металла, наблюдалось образование осадков, приводящее к падению релаксивности ниже значения коэффициента релаксационной эффективности ( $KPЭ$ ) акваиона гадолиния ( $16000 \text{ М}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ ). Дальнейшее добавление каликсаренов приводило к снижению опалесценции растворов и сопровождалось укорочением времен спин-спиновой релаксации. Обнаруженные высокие значения релаксивности в системах Gd(III) с рядом додецильных производных сульфonatoкаликс[*n*]аренов (DC[4], DC[6], DC[8]) можно объяснить связыванием ионов зондов с агрегированными формами каликсаренов, образованных в воде за счет гидрофобного взаимодействия их алкильных заместителей.

Снижение концентрационного порога роста релаксивности (рис. 1), т. е. легкость образования агрегатов каликсаренов, хорошо коррелирует с увеличением числа додецильных заместителей в ряду DC[4], DC[6], DC[8]. В этом же ряду увеличиваются и предельные значения релаксивности. После достижения соотношения Gd:DC[*n*] = 1 : 2 для всех изученных сульфonatoкаликсаренов релаксивность  $R_2$  изменялась мало и составляла  $30000\text{--}33000 \text{ М}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$  для DC[4],  $40000\text{--}44000 \text{ М}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$  для DC[6] и  $51000\text{--}55000 \text{ М}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$  для DC[8].

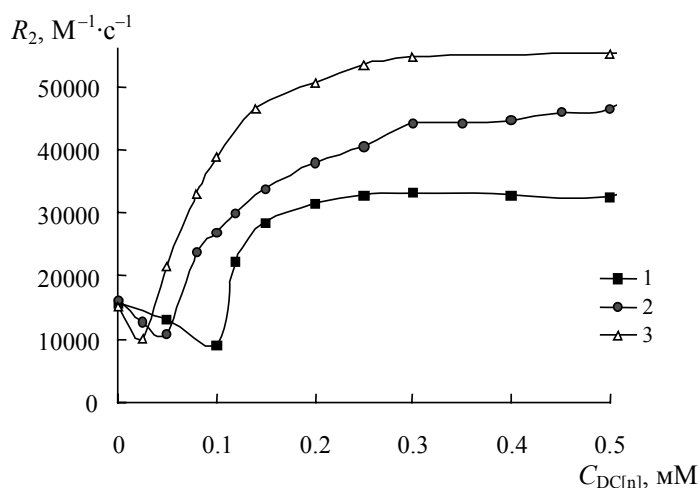


Рис. 1. Зависимость релаксивности 0.1  $\text{мМ}$  раствора  $\text{Gd(III)}$  от концентрации каликсаренов  $\text{DC}[n]$ , где  $n = 4$  (кривая 1), 6 (кривая 2), 8 (кривая 3)

Как отмечалось выше, причиной укорочения времен спин-спиновой релаксации в растворах дифильных ионов можно считать затруднение вращения аквакомплексов  $\text{Gd(III)}$  при их перемещении из воды на заряженную поверхность собственных агрегатов липофильных каликсаренов. Ранее этот эффект был зафиксирован методом ЯМ-релаксации для агрегатов диалкилдитиофосфорных кислот и ряда мицеллообразующих анионных поверхностно-активных веществ (АПАВ) с различными ионами-зондами, а также тетрапентильного производного тетрасульфонатокаликс[4]резорцинарена [6–10].

В молекулах выбранных каликсаренов ионы гадолиния могут взаимодействовать только с сульфогруппами, поэтому состояние ионов зондов в растворе не меняется от кислой среды до нейтральной, т. е. до начала гидролиза, как это следует из постоянства релаксивности в широкой области  $\text{pH}$  (рис. 2). Гидролиз свободных ионов гадолиния, сопровождаемый спадом, начинается примерно с  $\text{pH}$  6.5 (кривая 1, рис. 2), тогда как высокая релаксивность агрегированных ассоциатов (кривые 2–4, рис. 2) сохраняется вплоть до  $\text{pH}$  8.5. Подобный сдвиг  $\text{pH}$  начала гидролиза ионов гадолиния указывает на сильное связывание ионов зонда с макроциклом, затрудняющее диссоциацию протонов от внутрисферных молекул воды, и наблюдается также в мицеллярных растворах анионных ПАВ или их смесей с неионными ПАВ (рис. 3).

Из ранее полученных данных известно, что связывание ионов гадолиния с поверхностью анионных мицелл додецилсульфата натрия приводит к росту релаксивности на 15–20% ( $R_2 = 18000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$  по сравнению с  $KPE = 16000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$  для аква-иона). Как следует из данных, приведенных на рис. 3, при содержании SDS, достаточном для полного связывания ионов гадолиния (5–10  $\text{мМ}$  [5]), гидролиз последних затруднен по сравнению с водным раствором, что проявляется в возрастании  $\text{pH}$  начала спада релаксивности на одну-две единицы. Подобного эффекта не наблюдается для мицелл неионных ПАВ. Так, в водном растворе оксиэтилированного додеканала Brij-35 ход зависимости скорости протонной

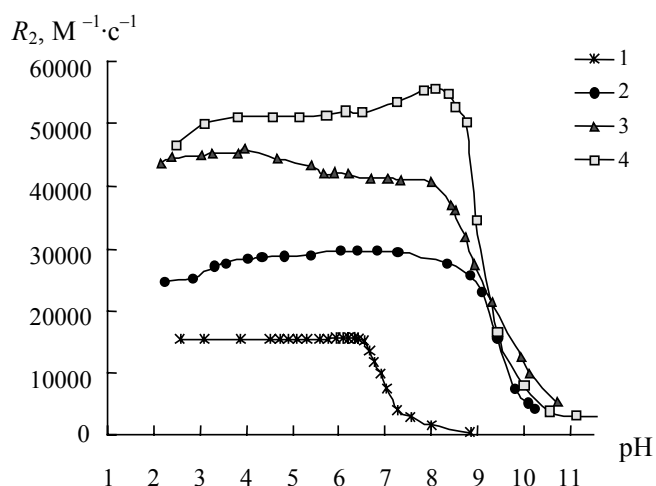


Рис. 2. Зависимость релаксивности от кислотности среды систем 0.1 мМ Gd(III) в воде (кривая 1) и на фоне 0.25 мМ DC[n], где n = 4 (кривая 2), n = 6 (кривая 3), n = 8 (кривая 4)

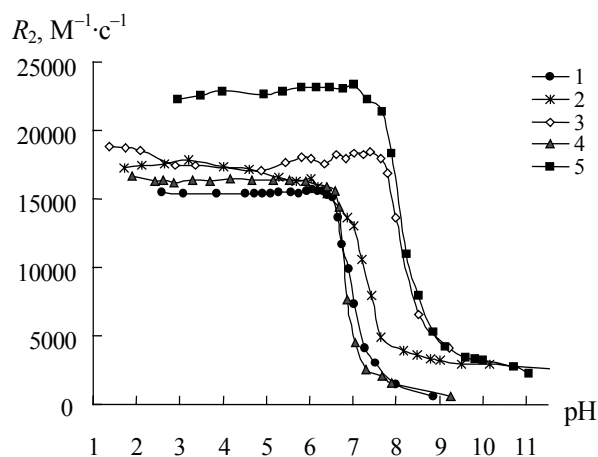


Рис. 3. Влияние добавок ПАВ (5 мМ SDS, кривая 2), (10 мМ SDS, кривая 3), (10 мМ Brij-35, кривая 4), (10 мМ Brij-35 + 10 мМ SDS, кривая 5) на ход релаксивности 0.1 мМ водном растворе Gd(III) (кривая 1) в зависимости от кислотности среды

релаксации от pH среды полностью совпадает с таковой в отсутствие НПАВ (кривые 1 и 4, рис. 3). Однако в присутствии смешанных мицелл SDS и Brij-35 наблюдается синергетический эффект увеличения релаксивности (до  $R_2 = 23000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ ) с сохранением значения pH начала гидролиза гадолиния, наблюдаемого в отсутствие НПАВ. Причиной указанных эффектов является связывание ионов гадолиния с поверхностью смешанных мицелл SDS и Brij-35 эквивольного состава, как это было обнаружено в случае других НПАВ и АПАВ [7].

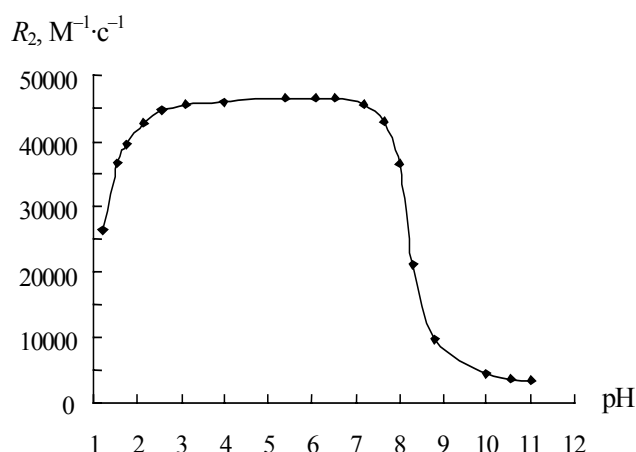


Рис. 4. Ход релаксивности в зависимости от кислотности среды системы Gd(III) – DC[6] в 4 мМ растворе Brij-35

Как видно из сравнения кривых на рис. 2 и 3, общая картина изменения релаксивности с ростом pH для амфифильных каликсаренов и мицелл додецилсульфата натрия близка, хотя в случае агрегатов макроциклов эффект ярче выражен с точки зрения как защиты ионов гадолиния от гидролиза, так и ускорения релаксации протонов воды. Очевидно, что даже 20 мМ эквимольной смеси анионного и неионного ПАВ (кривая 5, рис. 3) не дают эффекта увеличения релаксивности на 150%, наблюдаемого в 0.25 мМ водных растворах изученных каликсаренов (кривые 2–4, рис. 2). Подобная разница, возможно, обеспечена как жесткостью высокоорганизованных молекул макроциклов, так и большими размерами и массой их агрегатов по сравнению с мицеллами SDS.

В последующих экспериментах Brij-35 использовали для проверки возможности ускорения протонной релаксации путем включения гадолиний-связанного каликсарена в организованную среду неионных мицелл (рис. 4).

Рост релаксивности, однако, оказался не столь значительным, как это было в системе SDS – Brij-35 (рис. 3). Добавки НПAB в систему Gd(III) – DC[n] приводили к небольшому росту релаксивности в интервале pH 2–7. При этом значение pH начала спада релаксивности, вызванного гидролизом, уменьшилось почти на единицу. Влияние Brij-35 в кислых и нейтральных средах можно объяснить тем же эффектом, что и в случае смешанных мицелл: укорочением времен протонной релаксации вследствие изменения микроокружения зонда, связанного с поверхностью смешанных агрегатов ПАВ-каликсарен.

При анализе полученных результатов было обнаружено также, что если затруднение гидролиза ионов гадолиния на поверхности простых мицелл додецилсульфата, а также смешанных агрегатов DC[n] – Brij-35 и SDS – Brij-35 примерно одинаково (рис. 3 и 4), то зависимость pH начала гидролиза Gd(III), связанного с агрегатом сульфатокаликсарена от размера макроцикла каликсаренами, практически отсутствует.

Существование комплексов типа «гость» – «хозяин» каликсаренов с положительно заряженными субстратами (в частности, с азотсодержащими катио-

нами) хорошо известно (например, из работ [11–14]). Ранее нами была обнаружена высокая селективность агрегатов тетрапентильного сульфonatoкаликс[4]резорцинарена (как собственных, так и с участием Gd(III)) по отношению к катионам тетраметиламмония, также сопровождавшаяся ростом релаксивности до высоких значений (до  $90000\text{--}105000\text{ М}^{-1}\cdot\text{с}^{-1}$ ) [10].

Для анализа возможности существенного повышения релаксивности и упорочения комплексов металлов с изучаемыми каликсаренами было исследовано состояние тройных систем Gd(III) – DC[n] – «гость». В качестве «гостей» был выбран ряд моно- и диаммонийных катионов, ионов четвертичного аммония. Предварительно было обнаружено, что введение 50 мМ неорганических солей ( $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{NH}_4^+$ ) приводит к снижению релаксивности системы Gd – DC[n] (рис. 5). Причем релаксивность выходит либо на значения, характерные для свободного акваиона  $KPЭ = 16000\text{ М}^{-1}\cdot\text{с}^{-1}$  для  $\text{Na}^+$  и  $\text{NH}_4^+$  (вследствие вытеснения ионов зонда из ассоциатов с каликсаренами), либо достигает очень низких предельных значений скорости релаксации ( $R_2 = 500\text{--}2000\text{ М}^{-1}\cdot\text{с}^{-1}$ ). Последний процесс, возможно, вызван соосаждением смешанных солей, образованных анионами сульфonatoкаликсаренов DC[n] и катионами  $\text{Gd}^{3+}$  и  $\text{K}^+$ .

Подобных эффектов снижения релаксивности (до  $16000\text{ М}^{-1}\cdot\text{с}^{-1}$  и ниже) не наблюдалось при исследовании системы DC[n] – Gd(III) в присутствии четвертичных солей аммония разной степени метилирования (рис. 6) вплоть до их концентрации 100 мМ. Между тем ранее нами была изучена сравнительная способность однозарядных азотсодержащих катионов и ионов щелочных металлов и аммония вытеснять связанные ионы гадолиния [10]. Было установлено, что в случае мицелл додецилсульфата их сила примерно равна, а для сульфонатметилированного каликс[4]резорцинарена катионы тетраэтил- и тетрабутиламмония были значительно эффективнее неорганических катионов  $\text{M}^+$ . Аналогичная ситуация наблюдалась в [10] и для агрегатов такого резорцинарена, имеющего пентильные заместители по нижнему ободу. При этом, как было отмечено выше, катионы тетраметиламмония давали тройные ассоциаты.

Для того чтобы проверить, проявляют ли ассоциаты гадолиния с каликсаренами свойства рецепторов по отношению к биологически важным молекулам (как это было в случае резорцинаренов [10]), были проведены эксперименты с участием холина и карнитина, а также катионов, содержащих триметиламмонийную группу.

Из рис. 6 видно, что системы с ТМА, холином и карнитином характеризуются наиболее высокими значениями релаксивности (до  $50000\text{--}55000\text{ М}^{-1}\cdot\text{с}^{-1}$  при концентрации субстратов 10 мМ). Сохранение высоких значений релаксивности системы DC[n] – Gd(III) наблюдалось также в присутствии глицина, гидрохлоридов трис-(оксиметил)-аминометана (ТРИС), и триэтаноламмония (рис. 7).

Результаты исследования систем Gd(III) – DC[6] в присутствии субстратов, имеющих две протонированные аминогруппы (дигидрохлоридов этилендиаммония и фенилендиаммония) также представлены на рис. 7. Было обнаружено, что релаксивность сначала резко падает (с  $40000$  до  $3000\text{ М}^{-1}\cdot\text{с}^{-1}$  при  $C_{\text{гостя}} = 1\text{ мМ}$ ), а затем немного возрастает (до  $10000\text{ М}^{-1}\cdot\text{с}^{-1}$  при  $C_{\text{гостя}} = 10\text{ мМ}$ ). Столь низкие значения релаксивности при добавлении диаммонийных «гостей» можно объяснить адсорбцией катионов гадолиния на частицах ассоциатов ка-



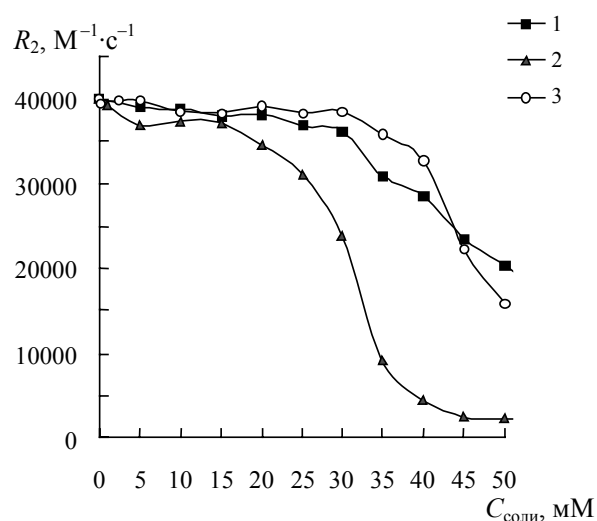


Рис. 5. Изменение релаксивности с ростом содержания  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (кривая 1),  $\text{KCl}$  (кривая 2),  $\text{NaCl}$  (кривая 3) в системе  $0.1 \text{ mM Gd(III)} - 0.25 \text{ mM DC[6]}$  (pH 4–5)

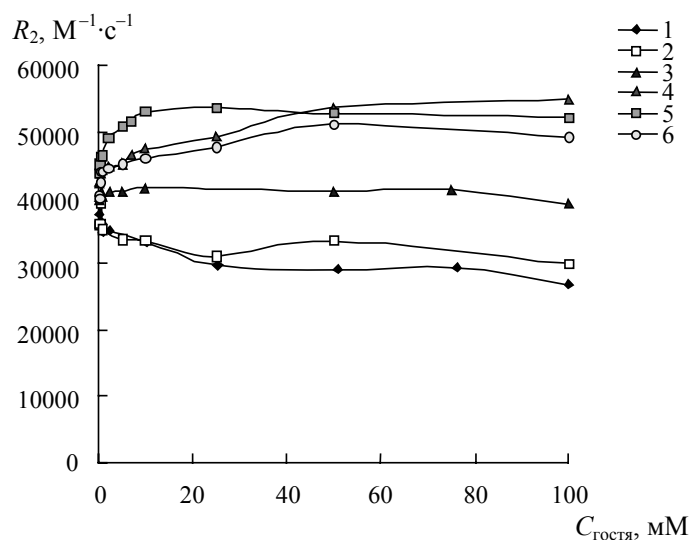


Рис. 6. Зависимость релаксивности системы  $0.1 \text{ mM Gd(III)} - 0.25 \text{ mM DC[6]}$  при pH 4–5 от концентрации  $\text{CH}_3\text{NH}_4\text{Cl}$  (кривая 1),  $(\text{CH}_3)_2\text{NH}_3\text{Cl}$  (кривая 2),  $(\text{CH}_3)_3\text{NH}_2\text{Cl}$  (кривая 3),  $(\text{CH}_3)_4\text{N} \cdot \text{HBr}$  (кривая 4), гидрохлоридов карнитина (кривая 5) и холина (кривая 6)

ликсарен-диаммонийный катион, выпадающих в осадок. Наблюдаемый в дальнейшем небольшой рост релаксивности, скорее всего, вызван вытеснением адсорбированных ионов зонда в результате прочного связывания анионов сульфонатных каликсаренов со следующими порциями диаммонийных катионов. Высвобождение ионов  $\text{Gd}^{3+}$  из низкорелаксивных ( $3000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{c}^{-1}$ ) осадков приводит к образованию их свободных акваионов с  $R_2 = 16000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{c}^{-1}$ .

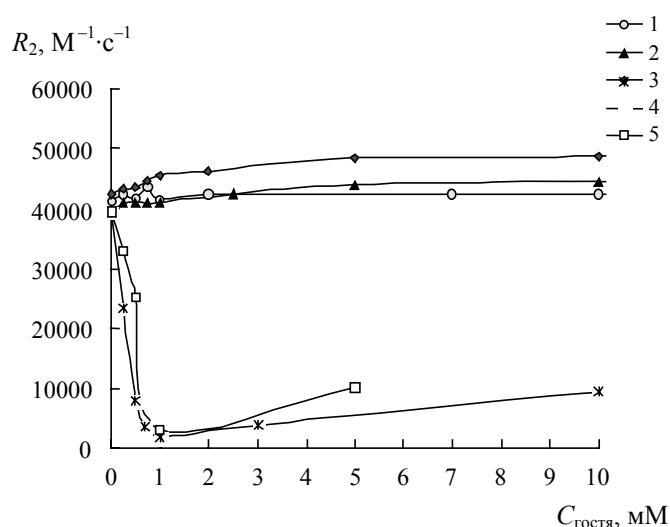


Рис. 7. Зависимость релаксивности системы 0.1 мМ Gd(III) – 0.25 мМ DC[6] (рН 4–5) от концентрации глицина (кривая 1), ТРИС (кривая 2), гидрохлорида триэтаноламмония (кривая 3), дигидрохлорида этилендиаммония (кривая 4), дигидрохлорида фенилендиаммония (кривая 5)

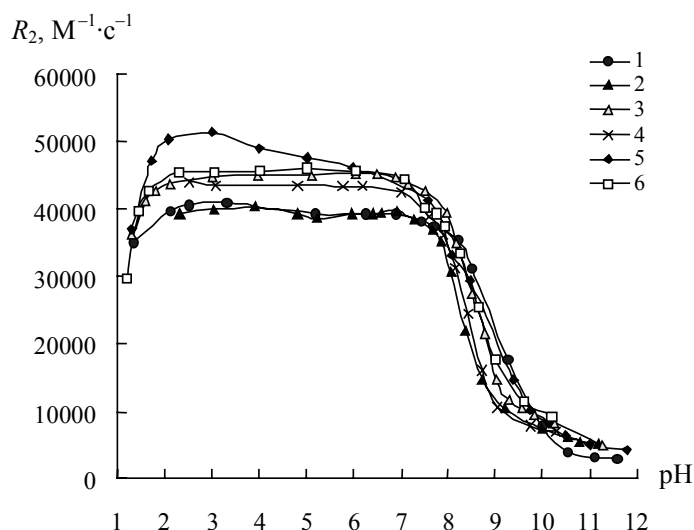


Рис. 8. Влияние кислотности среды на релаксивность системы Gd(III) – DC[6] в воде (кривая 1) присутствии 10 мМ «гостей»:  $(\text{CH}_3)_3\text{NH}_2\text{Cl}$  (кривая 2),  $(\text{CH}_3)_4\text{N}\cdot\text{HBr}$  (кривая 3), Трис (кривая 4), гидрохлоридов карнитина (кривая 5) и холина (кривая 6)

Все комплексы включения каликсарена, модифицированного ионами  $\text{Gd}^{+3}$ , с моноаммонийными субстратами сохраняли высокую релаксивность в широком диапазоне рН (от 2 до 8). На рис. 8 представлены данные, характеризующие изменение гидролиза ионов гадолиния в растворах различных субстрат-рецепторных комплексов на основе DC[6]. Интересно отметить, что взаимодействие с субстратами мало влияет на рН начала гидролиза ионов Gd, связанных с макроциклом.

Заметное расширение области существования ионов гадолиния в негидролизованном состоянии по сравнению с водой ( $pH_{гидр} > 6$ ) свидетельствует о сильном их взаимодействии с агрегатами каликсаренов, которое, однако, недостаточно для предотвращения конкурентного связывания с биогенными лигандами в живом организме. Таким образом, изученные сульфонатные каликсарены не могут быть рекомендованы в качестве лигандов для удержания ионов зонда в липосомных контрастных агентах для МРТ. Тем не менее, полученные результаты полезны для дальнейших работ в этом направлении с использованием лигандов на каликсареновой платформе.

### Заключение

Методом ядерной магнитной релаксации обнаружено, что ассоциаты Gd(III) с додецильными производными сульфonatoкаликс[4]-, [6]-, [8]аренов (DC[n]) образуют высокорелаксивные ассоциаты в водных растворах за счет гидрофобных взаимодействий алкильных заместителей. Ассоциаты способны встраиваться в организованную среду мицелл неионных ПАВ, не теряя при этом высокорелаксивных свойств в широком диапазоне pH. При исследовании тройных систем Gd(III) – DC[n] – «гость» установлено, что введение в систему Gd(III) – DC[n] органических аммонийных солей (в отличие от неорганических катионов и диаммонийных субстратов) вызывает образование тройных комплексов, также характеризующихся высокими значениями релаксивности. Изученные ассоциаты DC[n] с Gd(III) можно использовать в качестве моделей для разработки наноразмерных контрастных агентов нового поколения на основе дифильных каликсаренов.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 06-03-32063) и программы Минобрнауки РФ «Развитие научного потенциала высшей школы» (РНП 2.1.1.4794).

### Summary

*A.B. Ziyatdinova, R.R. Amirov, I.S. Antipin, S.E. Solovieva.* Magnetic Relaxation Investigation of the State and Receptor Properties of Associates of Gd(III) with Dodecyl Derivatives of Sulphonato calix[n]arenes.

According to the nuclear magnetic relaxation data, the gadolinium(III) ions form the highly relaxing associates with sulfonate calix[n]arenes having dodecyl substituents on the lower rim. In aqueous medium in the excess of calixarenes this associates are self-aggregated due to hydrophobic interactions of alkyl substituents. The addition of micelle-forming non-ionic surfactants preserves the high values of proton relaxivity in the wide region of pH as a result of forming mixed surfactant-calixarene aggregates. Further shortening of spin relaxation times is observed with the addition of ammonium substrates (especially containing trimethylammonium group) due to formation of Gd(III) – calixarene – “guest” ternary complexes.

**Key words:** gadolinium(III), calix[n]arenes, aggregation, solutions, nuclear magnetic relaxation, magnetic resonance imaging.

## Литература

1. Лен Ж.-М. Супрамолекулярная химия. Концепции и перспективы / Пер. с англ. под ред. В.В. Власова, А.А. Варнека. – Новосибирск: Наука, 1998. – 334 с.
2. Silva E.D., Shahgaldian P., Coleman An.W. Haemolytic properties of some water-soluble *para*-sulphonato-calix[n]arenes // Int. J. of Pharm. – 2004. – No 273. – P. 57–62.
3. Попель А.А. Магнитно-релаксационный метод анализа неорганических веществ. М.: Химия, 1978. – 224 с.
4. Ринк П.А. Магнитный резонанс в медицине // Пер. с англ. под ред. В.Е. Сеницына. – М.: Гэотар, 2003. – 226 с.
5. Амиров Р.Р. Соединения металлов как магнитно-релаксационные зонды для высокоорганизованных сред. Применение в МР-томографии и химии растворов. – Казань: Новое знание, 2005. – 316 с.
6. Robb I.D. The binding of counter ions to detergent micelle. The nature of the Stern layer // J. Colloid Interface Sci. – 1971. – V. 37, No 3. – P. 521–527.
7. Амиров Р.Р., Сапрыкова З.А. Состояние парамагнитного зонда в растворах, содержащих смешанные мицеллы анионных и неионных ПАВ, по данным ядерной магнитной релаксации // Коллоид. журн. – 1999. – Т. 61, № 4. – С. 467–472.
8. Амиров Р.Р., Сапрыкова З.А., Скворцова Е.А., Нугаева З.Т., Улахович Н.А. Магнитно-релаксационное зондирование состояния дигептилдитиофосфат-ионов в воде и водных растворах Triton X-100 // Коллоид. журн. – 2001. – Т. 62, № 6. – С. 725–727.
9. Amirov R.R., Mustafina A.R., Nugaeva Z.T., Fedorenko S.V., Kazakova E.Kh., Kononov A.I., Habicher W.D. Complexation and self-assembling of sulfonatomethylated calix[4]resorcinarene with both organic and lanthanide ions in aqueous media // J. Inclus. Phenom. Macrocycl. Chem. – 2004. – V. 49, No 3–4. – P. 203–209.
10. Amirov R.R., Mustafina A.R., Nugaeva Z.T., Fedorenko S.V., Morozov V.I., Kazakova E.Kh., Habicher W.D., Kononov A.I. Aggregation and counter ion binding ability of sulfonatomethylated calix[4]resorcinarenes in aqueous solutions // Colloids and Surfaces, A. – 2004. – V. 240, No 1–3. – P. 35–43.
11. Buschmann H.-J., Mutihac L., Jansen K. Complexation of Some Amine Compounds by Macrocyclic Receptors // J. Incl. Phen. Macrocycl. Chem. – 2001. – No 39. – P. 1–11.
12. Izatt R.M., Pawlak K., Bradshaw J.S. Thermodynamic and kinetic data for macrocycle interaction with cations, anions, and neutral molecules // Chem. Rev. – 1995. – V. 95. – P. 529–586.
13. Abraham W. Inclusion of organic cations by calix[n]arenes // J. Inclus. Phen. Macrocycl. Chem. – 2002. – No 43. – P. 159–174.
14. Kalchenko O.I., Silva E.D., Coleman An.W. Determination of inclusion complexes of p-H-37-(2-carboxy-methoxy)-calix[6]arene and p-sulphonato-37-(2-carboxy-methoxy)-calix[6]arene with 15 amino acids by RP-HPLC // J. Incl. Phen. Macrocycl. Chem. – 2002. – No 43. – P. 305–310.

Поступила в редакцию  
12.10.07

---

**Зиятдинова Анна Булатовна** – аспирант, младший научный сотрудник Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского государственного университета.

E-mail: [annette\\_zb@mail.ru](mailto:annette_zb@mail.ru)

**Амиров Рустэм Рафаэльевич** – доктор химических наук, профессор Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского государственного университета.

E-mail: [ramirov@ksu.ru](mailto:ramirov@ksu.ru)

**Антипин Игорь Сергеевич** – доктор химических наук, член-корреспондент РАН, профессор Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского государственного университета.

E-mail: *iantipin@ksu.ru*

**Соловьева Светлана Евгеньевна** – кандидат химических наук, старший научный сотрудник Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, г. Казань.

E-mail: *svsol@iopc.knc.ru*